

УДК [616.12-001.77:616-004.6]: [612.842:611.018.74]

А.В. КУРЯТА, О.Ю. СИРЕНКО

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МОЗ Украины», г. Днепропетровск, Украина

УРОВЕНЬ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ, АДИПОНЕКТИНА У БОЛЬНЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В СОЧЕТАНИИ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ, ИХ ДИНАМИКА В УСЛОВИЯХ КОРРЕКЦИИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ



Курята А.В.



О.Ю. Сиренко

В настоящее время эндотелиальную дисфункцию рассматривают в качестве связующего звена, которое инициирует начальный этап кардиоваскулярного континуума. Этот факт обуславливает поиск путей ее коррекции, в частности при коморбидных состояниях с высоким кардиоваскулярным риском, к которым относят артериальную гипертензию и ревматоидный артрит. С другой стороны, в свете кардиометаболической концепции важное значение имеют инсулинорезистентность и жировая ткань.

Цель работы – оценить уровень и динамику инсулинорезистентности, адипонектина при артериальной гипертензии в сочетании с ревматоидным артритом в условиях коррекции эндотелиальной дисфункции на фоне использования L-аргинина аспартата.

Материал и методы. Обследовано 42 больных (женщин – 38, мужчин – 4) в возрасте от 45 до 65 лет (средний возраст – 54 [51;60] года) с артериальной гипертензией в сочетании с ревматоидным артритом. Группу сравнения А составили 20 пациентов с ревматоидным артритом без артериальной гипертензии, группу сравнения Б – 20 пациентов с артериальной гипертензией без сопутствующего ревматоидного артрита. 29 обследованных больных основной группы, у которых была установлена эндотелиальная дисфункция, разделены на две подгруппы. Первую подгруппу составили 14 больных, которым назначался L-аргинина аспартат в составе комплексной терапии (препарат Тивортин®, Юрия-Фарм), вторую – 15 пациентов, которые получали только стандартную терапию. До начала терапии группы были сопоставимы по всем исследованным показателям ($p > 0,05$ при всех сравнениях) и характеру проводимой основной терапии. Оценка клинической эффективности и динамики адипонектина, инсулина, инсулинорезистентности проводилась через 4 недели.

Результаты и обсуждение. Избыточный вес и ожирение диагностированы у 34 (81%) больных артериальной гипертензией в сочетании с ревматоидным артритом и были ассоциированы с длительностью заболевания, уровнем С-реактивного белка, длительностью глюкокортикоидной терапии. Нарушение эндотелий-зависимой вазодилатации имело место у большинства пациентов – 31 (73,8%), инсулинорезистентность – у 35 (83,3%), повышенный уровень адипонектина – у 18 (42,9%). Пациенты с ожирением имели достоверно более высокий уровень С-реактивного белка, инсулинорезистентности, эндотелиальной дисфункции. На фоне использования L-аргинина в течение 4 недель ЭЗВД возросла на 33,6% по сравнению со стандартной терапией ($p = 0,003$). Уровень инсулинорезистентности в конце исследования был достоверно ниже на 8,9% у пациентов основной группы ($p < 0,05$). Включение L-аргинина аспартата способствовало наиболее значимому повышению HOMA2-%S при достижении ЭЗВД $\geq 10\%$. Установлена тенденция к снижению уровня адипонектина у пациентов, получавших L-аргинина аспартат ($p = 0,06$), при этом у пациентов с корригированной эндотелиальной функцией наблюдалось достоверное снижение уровня адипонектина ($p = 0,04$).

Выводы. У больных с артериальной гипертензией в сочетании с ревматоидным артритом установлено достоверное повышение уровня инсулина, инсулинорезистентности, адипонектина, при этом данные факторы ассоциировались с величиной кардиоваскулярного риска, абдоминальным ожирением, уровнем активности воспалительного процесса. Включение в терапию L-аргинина аспартата способствует снижению уровней инсулинорезистентности, адипонектина в условиях эффективной коррекции эндотелиальной дисфункции.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ревматоидный артрит, инсулинорезистентность, эндотелиальная дисфункция, L-аргинин.

Для ссылки: Курята А.В., Сиренко О.Ю. Уровень инсулинорезистентности, адипонектина у больных с артериальной гипертензией в сочетании с ревматоидным артритом, их динамика в условиях коррекции эндотелиальной дисфункции // Журн. Медицина. – 2015. – №2 (152). – С. 30-36

Контакты: Курята Александр Викторович – заведующий кафедрой госпитальной терапии №1 и профпатологии ГУ «Днепропетровская медицинская академия» МЗ Украины, профессор, д.м.н. Тел. (рабочий): (056) 713-53-34, 756-95-29, e-mail: gt1@dsma.dp.ua

Contact: Alexander Victorovich Kuryata – the Head of the Department of Hospital Therapy No 1 and Occupational Pathology of Dnipropetrovsk State Medical Academy, professor, a Doctor of Medical Science. Work phone number: (056) 713-53-34, 756-95-29, e-mail: gt1@dsma.dp.ua

Проблема артериальной гипертензии (АГ) вышла за пределы медицинской, и весь мир определяет ее как социальную проблему, которая влияет на здоровье общества и продолжительность жизни [1]. В то же время одной из ведущих причин временной и стойкой нетрудоспособности взрослого населения является ревматоидный артрит (РА) [2]. Результаты последних исследований свидетельствуют о том, что пациенты с АГ в сочетании с РА имеют высокую распространенность и выраженность эндотелиальной дисфункции, субклинического атеросклероза, что не может быть обусловлено исключительно традиционными факторами и не вполне отражается при использовании шкалы SCORE [3]. Таким образом, ограниченная прогностическая ценность традиционных факторов при АГ в сочетании с РА, а также противоречивость их воздействия обуславливают необходимость внедрения в клиническую практику дополнительных маркеров кардиоваскулярного риска и поиск путей воздействия на них.

В последние годы активно обсуждается концепция кардиометаболического риска, основанная на представлении о взаимодействии между метаболическими и кардиоваскулярными факторами, модулирующими величину глобального риска фатальных сердечно-сосудистых катастроф, посредством так называемой адипоцитарной дисфункции [19]. При этом дисфункцию эндотелия сосудов рассматривают в качестве связующего звена, которое инициирует начальный этап кардиоваскулярного континуума [20], что обуславливает поиск путей коррекции эндотелиальной дисфункции. В свете данной концепции важное значение имеют инсулинорезистентность (ИР) и жировая ткань [4, 5]. Как известно, нарушение чувствительности периферических тканей к инсулину играет важную роль в развитии атеросклеротического поражения сосудов [4]. ИР также имеют высокую распространенность при РА [6], при этом существуют данные о корреляции ИР с активностью воспалительного процесса [7].

Особая роль в кардиометаболическом континууме, в том числе при РА, отводится адипоцитокинам [9], одним из представителей которых является адипонектин, позиционируемый в качестве дополнительного маркера кардиоваскулярного риска [10]. Адипонектин представляет собой олигомеризированный гликопротеин массой 30 кДа, обладающий антиатерогенным эффектом, при этом основная биологическая роль состоит преимущественно в регулировании чувствительности тканей к инсулину и торможении дифференцировки преадипоцитов [9, 10]. При определенных патологических состояниях концентрация адипонектина в сыворотке крови может варьировать. Установлено, что уровень адипонектина снижается при ожирении, а также при абдоминальном распределении жировой ткани [12]. Фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α), ИЛ-6, повышение активности которых имеет место при РА, использование глюкокортикоидов снижают экспрессию адипонектина [13]. Тем не менее следует отметить противоречивые данные о роли адипонектина при РА: согласно одним данным его уровень в сыворотке крови увеличен по сравнению с общей популяцией и позитивно коррелирует с активностью и тяжестью заболевания, в то же время есть сведения о снижении концентрации у данной категории

больных [14]. Таким образом, содержание адипонектина в плазме крови является чрезвычайно вариабельным и, в то же время, сохраняет ассоциацию с величиной кардиоваскулярного риска.

Несомненно, механизмы развития эндотелиальной дисфункции, ИР, дисадипоцитокинемии при коморбидной патологии, в частности АГ в сочетании с РА, сложные и изучены недостаточно, поэтому их дальнейшее исследование и разработка методов коррекции являются актуальным. В данном направлении перспективным, на наш взгляд, является изучение влияния природного предшественника NO – L-аргинина аспартата. Существуют данные, что использование L-аргинина аспартата в течение 4 недель в комплексной терапии больных с АГ в сочетании с РА позволяет улучшить эндотелиальную функцию сосудов [15], кроме того, в ряде исследований было продемонстрировано, что L-аргинин может снижать инсулинорезистентность [16, 17].

Учитывая вышесказанное, цель работы – оценить уровень и динамику инсулинорезистентности, адипонектина при артериальной гипертензии в сочетании с ревматоидным артритом в условиях коррекции эндотелиальной дисфункции на фоне использования L-аргинина аспартата.

Материал и методы

Обследовано 42 больных (4 мужчин, 38 женщин) в возрасте 45-65 лет (средний возраст $M \pm m$ – 54 [51;60] лет) с АГ в сочетании с РА. Средняя длительность заболевания АГ составила 8 [5;10] лет, РА – 7 [3;10] лет. Диагноз АГ устанавливался согласно рекомендациям Украинской ассоциации кардиологов (2012). Диагноз РА устанавливали по классификации Ассоциации ревматологов Украины (2002) и диагностических критериев ACR/EULAR (2010). Критерии включения: наличие верифицированного диагноза АГ I-II стадии, I и 2 степени; наличие верифицированного диагноза РА, DAS28 < 3,2 балла, стабильно подобранная терапия РА (неизменная базисная терапия не менее 6 месяцев) и неизменная антигипертензивная терапия в течение последнего месяца, возраст 45-65 лет, добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Критерии исключения: активность РА DAS28 > 3,2 балла, установленный и верифицирован диагноз ишемической болезни сердца, АГ III стадии и III степени, предшествующая терапия L-аргинином, хроническая сердечная недостаточность III-IV функционального класса (ФК), сахарный диабет, гипотиреоз, СКФ < 60 мл/мин./1,73 м², ожирение 3-4 степени.

Лечение антигипертензивными препаратами получал 31 (73,81%) больной АГ с сопутствующим РА, из них 17 (54,84%) получали лечение постоянно, 14 (45,16%) больных – эпизодически. Большинство больных получали иАПФ – 22 (70,97%), сартаны применяли 6 (19,35%) больных, β -блокаторы – 4 (12,9%), диуретики – 8 (25,81%). В качестве базисной терапии РА метотрексат получал 21 (50%) больной, лефлуномид – 6 (14,29%), сульфасалазин – 2 (4,76%), средняя доза метотрексата составляла 15 [10; 15] мг в неделю, средняя продолжительность лечения метотрексатом 5,5 [4; 7,5] года. ГКС получали 28 больных (66,7%), средняя суточная доза по метилпреднизолону на момент исследования составила 6 [4; 6] мг, средняя продолжительность глюкокортикоидной терапии – 5 [2,5; 7,75] лет.

Всем пациентам измеряли рост и массу тела, окру-

ность талии (ОТ), рассчитывали ИМТ по стандартной формуле, СКФ по формуле СКД-EPI. Кардиоваскулярный риск оценивали согласно рекомендациям EULAR (2010) по управлению сердечно-сосудистым риском у пациентов с ревматоидным артритом и воспалительными артритами по модифицированной шкале mSCORE с использованием соотношения общего холестерина (ОХС) к холестерину липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) и учетом коэффициента 1,5 [19]. Содержание С-реактивного протеина (СРП), ОХС, триглицеридов (ТГ), ХС ЛПВП в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом. Количество содержания уровня адипонектина, инсулина определяли в сыворотке венозной крови в начале исследования и через 4 недели методом иммуноферментного анализа с помощью наборов реактивов AssayMax Human Adiponectin (ASSAYPRO, USA) и Insulin ELISA (DRG, Germany) соответственно. Нормой концентрации адипонектина в сыворотке крови считались 3–14 мкг/мл, инсулина – 2–25 мЕд/мл. Уровень инсулинорезистентности, функцию β -клеток поджелудочной железы, чувствительность периферических тканей к инсулину рассчитывали с использованием индексов HOMA1 по стандартной формуле (E. Bonora, 1998), HOMA2 (Wallace T, 2004) с помощью программы HOMA 2 Calculator версии 2.2.2. Значения HOMA1-IR выше 2,77 и HOMA2-IR выше 1,00 свидетельствовали об ИР. Использование индексов HOMA1, HOMA2 было обусловлено отсутствием четких указаний по использованию конкретной модели оценки ИР у больных с АГ в сочетании с РА, а также возможными различиями результативности данных методов в указанной категории пациентов. Оценка функции эндотелия сосудов проводилась с помощью определения эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) по стандартной методике согласно D. Celermajer, нормой считался прирост диаметра артерии на $\geq 10\%$.

I стадия АГ установлена у 7 (16,7%) больных, II стадия – у 35 (83,3%), I степень АГ имела место у 13 (31%) пациентов, II степень – у 29 (69,1%). Медиана систолического артериального давления составила 136,5 [131,5; 142,9] мм рт. ст., диастолического – 77,98 [74,1; 83,4] мм рт. ст., показатель активности РА по шкале DAS28 – 2,6 [2,1; 2,9] балла. При расчете ИМТ у больных с РА в сочетании с АГ выявлено 17 больных (40,5%) с ожирением I-II степени (ИМТ 30,0–39,9 кг/м²), 17 (40,5%) с повышенным (ИМТ 25,0–29,9 кг/м²) и 8 (19,0%) с нормальным ИМТ (18,5–24,9 кг/м²).

29 обследованных больных основной группы, у которых была установлена эндотелиальная дисфункция, разделены на две подгруппы: I-я (n=14) – пациенты, которым назначался L-аргинина аспартат в составе комплексной терапии (препарат Тивортин®, Юрия-Фарм) в виде перорального раствора по 15 мл 2 раза в сутки в течение 4 недель (как средний срок оценки эффективности согласно литературным данным); II-я (n=15) – пациенты, которым не назначался L-аргинин. В исходном состоянии пациенты I-й и II-й групп были сопоставимы по уровням ЭЗВД, адипонектина, инсулинорезистентности, полу, возрасту ($p > 0,05$ при всех сравнениях). Группу сравнения А составили 20 пациентов с РА без АГ, группу сравнения Б – 20 пациентов с АГ без сопутствующего РА, которые были сопоставимы по полу и возрасту.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием лицензионной программы STATISTICA 6.1. Учитывая характер распределения данных, использовали непараметрические методы статистики – количественные признаки были представлены в виде медианы (Me) и границ интерквартильного интервала [25%, 75%]. Для сравнения показателей в двух независимых группах использовали U-критерий Манна-Уитни и критерий Вилкоксона (W) для сравнения двух зависимых групп. Для сравнения показателей во всех 3 группах использовали множественное сравнение по однофакторному дисперсионному анализу Крускала-Уоллиса (Kruskal-Wallis ANOVA). Оценка степени взаимосвязи между парами независимых признаков, выраженных в количественной величине, проводилась с помощью коэффициента ранговой корреляции R. Spearman – г. Статистически значимые различия результатов исследований определяли при уровне $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Средний уровень кардиоваскулярного риска у больных с АГ в сочетании с РА по шкале SCORE составил 4 [1,0; 5,5] %, что выше относительно показателей группы сравнения А – 0,8 [0,7; 1,4] % ($p = 0,02$) и группы Б – 1,9 [1,6; 5,8] % ($p = 0,74$). Количество больных основной группы с низким уровнем риска составило 12 (28,6%), средним – 17 (40,4%), высоким и очень высоким – 13 (31%).

Средний показатель ЭЗВД в основной группе составил 4,9 [3,3; 10,0] %, эндотелиальная дисфункция отмечалась у большинства больных АГ в сочетании с РА – 31 (73,8%). Показатели ЭЗВД групп сравнения А, Б составили 7,6 [6,7; 9,7] % и 8,4 [7,6; 10,1] %, достоверность различий с основной группой – $p = 0,01$ и $p = 0,02$, соответственно. Вазоконстрикция и отсутствие динамики ЭЗВД при проведении пробы с реактивной гиперемией были зафиксированы у 5 (11,9%) больных АГ в сочетании с РА, при этом среди пациентов групп сравнения данных нарушений ЭЗВД не зафиксировано. Установлены корреляционные связи между уровнем ЭЗВД и активностью воспалительного процесса при РА по шкале DAS28 ($r = -0,68$, $p < 0,05$), показателем SCORE ($r = -0,65$, $p < 0,05$), ОТ ($r = 0,84$, $p < 0,05$), уровнем СКФ ($r = 0,58$, $p < 0,05$).

В исходном состоянии уровень адипонектина у больных с АГ в сочетании с РА колебался в пределах от 10,7 до 18,4 мкг/мл, и медиана составляла 13,4 [12,5; 14,8] мкг/мл, что практически соответствует верхней границе референсных значений. В группах сравнения А, Б концентрация адипонектина сыворотки крови составляла 13,1 [8,4; 14,3] мкг/мл, 11,2 [10,5; 11,9] мкг/мл соответственно, достоверность различий между основной группой и группами сравнения А, Б $p = 0,2$, $p < 0,001$ соответственно. Повышение уровня адипонектина имело место у 18 (42,9%) пациентов основной группы. При анализе корреляционных связей у больных с АГ в сочетании с РА установлено повышение уровня адипонектина в зависимости от показателя соотношения объема талии к объему бедер (ОТ/ОБ) – коэффициент корреляции $r = 0,34$ ($p < 0,05$), уровней СРБ, активности воспалительного процесса по шкале DAS28 – $r = 0,38$ ($p < 0,05$), $r = 0,36$ ($p < 0,05$) соответственно и обратная корреляционная связь с уровнем ЭЗВД – $r = -0,41$ ($p < 0,05$). Установлена прямая корреляционная связь между уровнем адипонектина у

пациентов основной группы и кардиоваскулярным риском по шкале SCORE – $r=0,33$ ($p<0,05$). Концентрация адипонектина имела достоверные различия в зависимости от уровня кардиоваскулярного риска у данных пациентов, что соотносится с литературными данными о позиционировании адипонектина в качестве маркера последнего [10]. Так, уровень адипонектина у больных основной группы с низким, средним, высоким и очень высоким уровнями риска составил соответственно 13,2 [12,1; 14,1] мкг/мл; 13,9 [13,3; 14,7] мкг/мл; 13,5 [12,7; 14,8] мкг/мл, при этом по результатам множественного сравнения уровень достоверности составил $p=0,0004$. Статистически значимых гендерных отличий уровня адипонектина у больных АГ в сочетании с РА выявлено не было – 13,5 [12,6; 14,8] мкг/мл у женщин, 13,4 [13,3; 13,5] мкг/мл у мужчин ($p=0,64$).

В начале исследования уровень инсулина у больных с АГ в сочетании с РА колебался в диапазоне от 7,4 до 39,1 мкЕд/мл, медиана составляла 14,0 [11,8; 21,5] мкЕд/мл, в группах сравнения А, Б – 11,5 [9,8; 15,1] и 11,2 [7,9; 14,8] мкЕд/мл соответственно, различия между основной группой и группами сравнения А, Б $p=0,03$, $p=0,003$ соответственно. Установлены корреляционные связи между уровнем инсулина у больных основной группы и возрастом, СКФ, ОТ, ИМТ – $r=-0,43$ ($p<0,05$), $r=0,32$ ($p<0,05$), $r=0,36$ ($p<0,05$), $r=0,41$ ($p<0,05$) соответственно.

На основании расчета индекса НОМА1-IR ИР имела место у 25 (59,5%), при этом согласно индексу НОМА2-IR ИР установлена у 35 (83,3%) больных. Средние показатели индекса НОМА1-IR, НОМА2-IR у пациентов с АГ в сочетании с РА были достоверно выше по сравнению с группами контроля (табл. 1). При проведении корреляционного анализа у пациентов основной группы установлено повышение показателя НОМА1-IR в зависимости от ОТ, ИМТ, активности РА по DAS28, коэффициенты корреляции $r=0,51$ ($p<0,05$), $r=0,38$ ($p<0,05$), $r=0,41$ ($p<0,05$) соответственно и обратная связь с уровнем ЭЗВД – $r=-0,41$ ($p<0,05$). Установлены корреляционные связи между уровнем ИР по индексу НОМА2-IR и активностью РА по DAS28, ИМТ, ОТ, СКФ, ЭЗВД – коэффициенты корреляции $r=0,36$ ($p<0,05$), $r=0,40$ ($p<0,05$), $r=0,48$ ($p<0,05$), $r=-0,34$ ($p<0,05$), $r=-0,43$ ($p<0,05$) соответственно, а также ассоциация с уровнем адипонектина $r=0,27$ ($p<0,05$). Полученные данные указывают на то, что использование модели НОМА2-IR, возможно, более полно отражает инсулинорезистентность и характер ее ассоциативных связей у больных с АГ в сочетании с РА.

Таблица 1 – Средний уровень инсулинорезистентности обследованных больных в начале наблюдения

Показатель	Основная группа (АГ+РА)	Группа сравнения А (РА)	Группа сравнения Б (АГ)
НОМА1-IR	3,3 [2,6; 5,5]	2,7 [2,1; 3,6]*	2,5 [2,0; 3,5] #
НОМА2-IR	1,8 [1,5; 2,8]	1,4 [1,2; 2,0]*	1,4 [1,1; 1,9] #
НОМА2-%В	140,1 [111,6; 184,1]	125,0 [99,4; 155,6]	110,0 [92,3; 134,8]#
НОМА2-%S	48,3 [36,0; 66,4]	71,2 [51,6; 85,7]*	70,3 [52,0; 93,2] #@

* достоверность различий между основной группой и группой сравнения А $p<0,05$ (по критерию Манна-Уитни); # достоверность различий между основной группой и группой сравнения Б $p<0,05$ (по критерию Манна-Уитни); @ – достоверность различий между группами сравнения $p<0,05$ (по критерию Манна-Уитни)

Таблица 2 – Уровни адипонектина, инсулина, инсулинорезистентности в зависимости от степени коррекции эндотелиальной функции

Показатель	ЭЗВД через 4 нед. $\geq 10\%$ $n=12$	ЭЗВД через 4 нед. $< 10\%$ $n=15$	P
Адипонектин, мкг/мл	12,7 [11,8; 13,8]	14,3 [13,1; 15,3]	0,04
Инсулин, мкЕд/мл	10,3 [6,7; 16,9]	11,3 [7,6; 21,1]	0,3
НОМА1-IR	2,7 [2,6; 4,2]	4,3 [3,8; 5,2]	0,07
НОМА2-IR	1,7 [1,6; 1,9]	2,3 [2,0; 2,6]	0,06
НОМА2-%В	138,0 [124,0; 168,0]	180,0 [129,5; 215,0]	0,08
НОМА2-%S	58,0 [38,5; 64,0]	39,0 [37,5; 42,0]	0,04

Обращает внимание достоверно более высокий уровень показателя НОМА2-%В у пациентов с АГ в сочетании с РА в сравнении с больными без сопутствующего РА, а также достоверно более низкий уровень НОМА2-%S относительно данного показателя в группах сравнения (табл. 1), что свидетельствует о повышенной функциональной активности инсулярного аппарата поджелудочной железы, значительном снижении чувствительности периферических рецепторов к инсулину у пациентов основной группы. Уровень индекса НОМА2-%В коррелировал со СКФ – $r=-0,34$ ($p<0,05$), показатель НОМА2-%S ассоциировался с ИМТ, ОТ, активностью РА по DAS28 – $r=-0,42$ ($p<0,05$), $r=-0,54$ ($p<0,05$), $r=-0,38$ ($p<0,05$) соответственно, что соотносится с литературными данными о влиянии данных факторов на развитие инсулинорезистентности [7].

В течении наблюдения в обеих группах до и после лечения не отмечалось существенных колебаний уровней АлТ, АсТ, билирубина и мочевины ($p>0,05$). В динамике наблюдения парадоксальная вазоконстрикция в группе пациентов, которые дополнительно получали L-аргинина аспартат, была купирована, при этом нормализация эндотелиальной функции была достигнута у 10 (71,4%) пациентов, в целом по подгруппе показатель ЭЗВД увеличился на 58,5% ($p=0,003$) (рис. 1). Во 2-й подгруппе ЭЗВД нормализовалась у 3 (20,0%) пациентов, в целом по подгруппе данный показатель увеличился на 23,9% ($p=0,5$) (рис. 1). Через 4 недели наблюдения показатель ЭЗВД в 1-й подгруппе был достоверно выше на 33,6% по сравнению с 2-й подгруппой ($p<0,002$).

Анализ динамики уровня инсулина и инсулинорези-

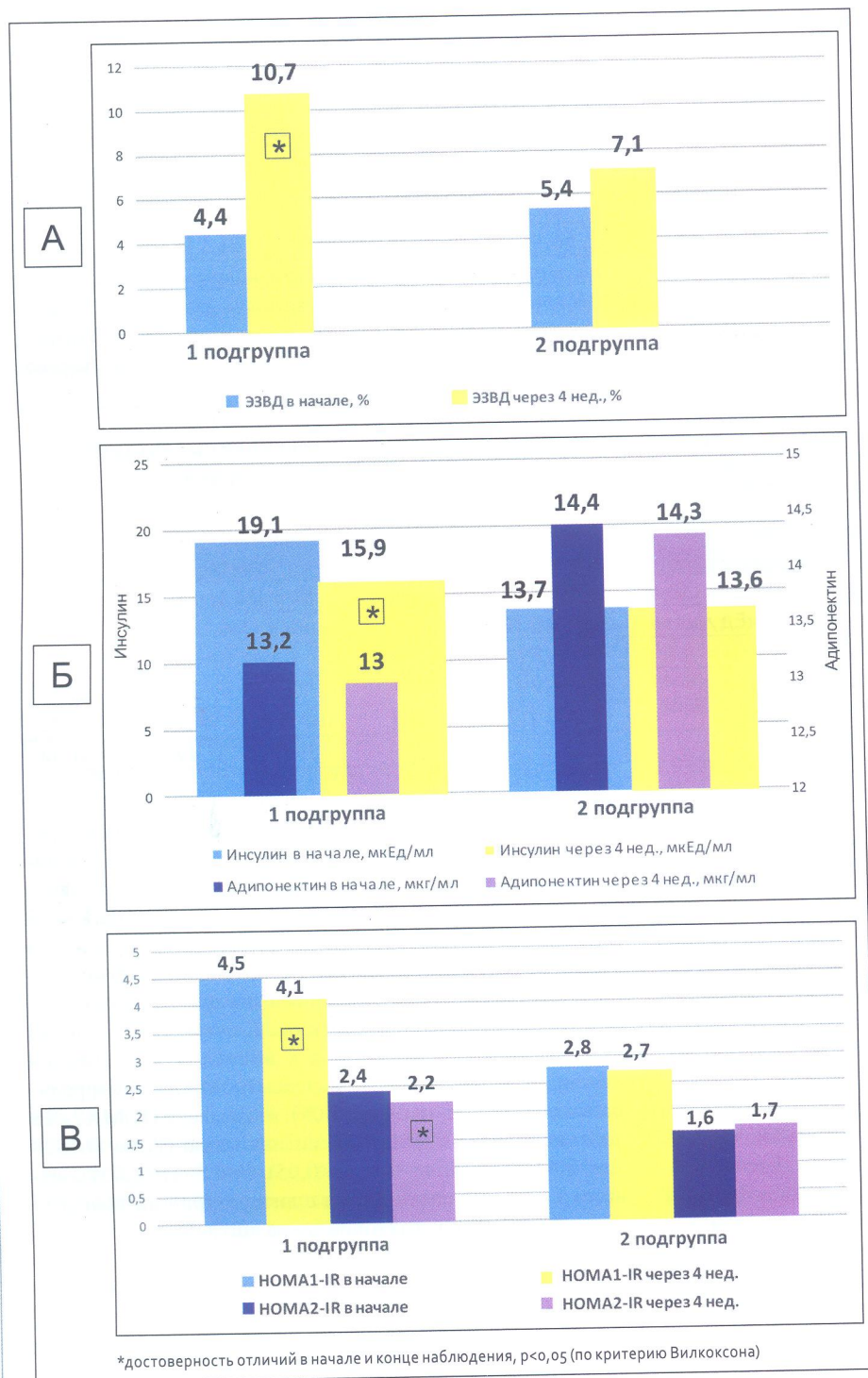


Рисунок 1 – Динамика уровней эндотелий зависимой вазодилатации (А), адипонектина, инсулина (Б), инсулинорезистентности (В) через 4 недели у пациентов основной группы

стентности на фоне лечения выявил достоверные отличия данных показателей у пациентов 1-й и 2-й подгрупп (рис. 1). В группе больных, которым в состав комплексной терапии включали L-аргинина аспартат, установлено снижение среднего показателя инсулина и индексов HOMA1-IR, HOMA2-IR на 17,0% ($p=0,003$), 8,9% ($p=0,003$), 11,1% ($p=0,002$) соответственно, в группе стандартного лечения

эти показатели в динамике достоверно не отличались. При этом коррекция ИР у пациентов 1-й подгруппы была преимущественно за счет повышения чувствительности рецепторов к инсулину, о чем свидетельствует динамика показателей HOMA2-%B, HOMA2-%S – 4,3% ($p=0,003$) и +15,5% ($p<0,001$) соответственно. Включение L-аргинина аспартата в состав комплексной терапии у больных с АГ в сочетании с РА способствовало наиболее значимому повышению ЭЗВД $\geq 10\%$ (табл. 2). Следует также отметить тенденцию к снижению уровня адипонектина у пациентов 1-й подгруппы ($p=0,06$), при этом у больных с корригированной эндотелиальной дисфункцией наблюдалось его достоверное снижение (табл. 2). Полученные данные могут свидетельствовать о ключевой роли функции эндотелия в снижении чувствительности периферических рецепторов к инсулину и адипоцитарной дисфункции в виде повышения уровня адипонектина у больных с АГ в сочетании с РА, что требует более детального изучения.

Выводы

1. У больных с артериальной гипертензией в сочетании с ревматоидным артритом установлена высокая частота эндотелиальной дисфункции, инсулинорезистентности, повышение уровня адипонектина, при этом данные факторы ассоциировались с величиной кардиоваскулярного риска, абдоминальным ожирением, уровнем активности воспалительного процесса.

2. Включение в терапию L-аргинина аспартата способствует снижению проявлений эндотелиальной дисфункции, а также имеет преимущества в позитивном влиянии на динамику уровня адипонектина, инсулино-

резистентности у больных с артериальной гипертензией в сочетании с ревматоидным артритом.

3. В условиях коррекции функции эндотелия сосудов с показателем эндотелий зависимой вазодилатации $\geq 10\%$ установлена достоверно более выраженная динамика уровня адипонектина, показателя чувствительности рецепторов к инсулину.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension the task force for the management of arterial hypertension of the European society of hypertension (ESH) and of the European society of cardiology (ESC) / G. Mancia, R. Fagard, K. Narkiewicz [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2013. – Vol. 34, N28. – P. 2159–2219
- 2 Vappu Marianna Rantalaiho Decline in work disability caused by early rheumatoid arthritis: results from a nationwide Finnish register, 2000–8 *Ann Rheum Dis* 2013;72:5 672–677
- 3 Курята О.В., Сіренко О.Ю. Субклінічні прояви атеросклерозу, функціональний стан ендотелію та жорсткість судин у хворих на артеріальну гіпертензію в поєднанні з ревматоїдним артритом // *Актуальні проблеми сучасної медицини: вісник Української медичної стоматологічної академії.* – 2014. – Том 14, № 3 (47). – С. 89–96
- 4 Eckel R.H., Alberti K. G. M. M., Grundy S.M. and Zimmet P. Z. The metabolic syndrome // *The Lancet.* – 2010. – Vol. 375, N9710. – P. 181–183
- 5 Lago F., Gómez R., Conde J., Scotece M., Gómez-Reino J.J. and Gualillo O. Cardiometabolic comorbidities and rheumatic diseases: focus on the role of fat mass and adipokines // *Arthritis Care and Research.* – 2011. – Vol. 63, N8. – P. 1083–1090
- 6 Adipocytokines, Insulin Resistance and Coronary Atherosclerosis in Rheumatoid Arthritis Young Hee Rho // *Arthritis Rheum.* – 2010 May. – Vol. 62(5). – P. 1259–1264
- 7 Ferraz Amaro et al. Insulin resistance and rheumatoid arthritis // *Reumatol Clin.* – 2011. – Vol. 7(2). – P. 124–129
- 8 Tilg H, Moschen AR. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity // *Nat Rev Immunol.* 2006. – Vol. 6(10). – P. 772–83
- 9 Schnabel R. Association of adiponectin with adverse outcome in coronary artery disease patients: results from the AtheroGene study / Schnabel R., Messow C.M., Lubos E., Espinola-Klein C., Rupprecht H.J., Bickel C., Sinning C., Tzikas S., Keller T., Genth-Zotz S., Lackner K.J., Münzel T.F., Blankenbörg S. // *Eur. Heart J.* – 2008. – Vol. 29 (5). – P. 649–657
- 10 Kadowaki T. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome / Kadowaki T., Yamauchi T., Kubota N. // *J. Clin. Invest.* – 2006. – N106 (1). – P. 1784–1792
- 11 Lihn A.S. Adiponectin: action, regulation and association to insulin sensitivity / Lihn A.S., Pedersen S.B., Richelsen B. // *Obes. Rev.* – 2005. – N6 (1). – P. 13–21
- 12 Matsuzawa Y. Adiponectin and metabolic syndrome / Matsuzawa Y., Funahashi T., Kihara S., Shimomura I. // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2004. – N24 (1). – P. 29–33
- 13 Maeda N. PPARgamma ligands increase expression and plasma concentrations of adiponectin, an adipose-derived protein / Maeda N., Takahashi M., Funahashi T., Kihara S., Nishizawa H., Kishida K., Nagaretani H., Matsuda M., Komuro R., Ouchi N., Kuriyama H., Hotta K., Nakamura T., Shimomura I., Matsuzawa Y. // *Diabetes.* – 2001. – N50 (9). – P. 2094–2099
- 14 Dessein P.H., Norton G.R., Badenhorst M., Woodiwiss A.J. and Solomon A. Rheumatoid arthritis impacts on the independent relationships between circulating adiponectin concentrations and cardiovascular metabolic risk // *Mediators of Inflammation.* – 2013. – Vol. 2013, Article ID 461849. – P. 9
- 15 Курята О.В., Сіренко О.Ю. Вплив L-аргініну на ендотеліальну функцію судин у пацієнтів з артеріальною гіпертензією в поєднанні з ревматоїдним артритом // *Український медичний часопис.* – №5 (103). – С. 64–66
- 16 Piatti PM et. al. Long term oral L-arginine administration improves peripheral and hepatic insulin sensitivity in Type 2 diabetic patients // *Diabetes Care.* – 2001. – Vol. 24(5). – P. 875–80
- 17 Augustyniak RA, Thomas GD, Victor RG, et al. Nitric oxide pathway as new drug targets for refractory hypertension // *Curr Pharm Des.* – 2005. – N11. – P. 3307–3315
- 18 Peters M.J. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis / M.J. Peters, D.P. Symmons, D. McCarey // *Annals of the Rheumatic Diseases.* – 2010. – N69 – P. 325–331
- 19 Tesouro M. Metabolic syndrome, chronic kidney, and cardiovascular diseases: role of adipokines / Tesouro M., Canale M.P., Rodia G., Di Daniele N., Lauro D., Scuteri A., Cardillo C. // *Cardiol Res Pract.* – 2011
- 20 Bremer A.A. Adipose Tissue Dysregulation in Patients with Metabolic Syndrome / Bremer A.A., Devaraj S., Afify A., Jialal I. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2011, Aug 24. [Epub ahead of print]

Т Ж Ї Р Ї М

А.В. КУРЯТА, О.Ю. СІРЕНКО

«Українська ДСМ Днепропетровск медицина академиясы» ММ, Днепропетровск қ., Украина

РЕВМАТОІДТІ АРТРИТПЕН БІРГЕ АРТЕРИЯ ГІПЕРТЕНЗИЯСЫМЕН АУЫРАТЫН НАУҚАСТАРДЫҢ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТТІК, АДІПОНЕКТИН ДЕҢГЕЙІ, ЭНДОТЕЛІАЛДЫ ДИСФУНКЦИЯНЫ ТҮЗЕТУ ЖАҒДАЙЫНДАҒЫ ОЛАРДЫҢ ДИНАМИКАСЫ

Қазіргі уақытта эндотелиальды дисфункцияны кардиоваскулярлы континуумның бастапқы кезеңін бастайтын байланыстырғыш буын ретінде қарайды. Бұл фак атап айтқанда артерия гипертензиясы және ревматоидті артрит жататын, жоғары кардиоваскулярлы қауіп-қатермен коморбидті жағдай кезінде оны түзету жолдарын іздеумен шартталады. Екінші жақтан, кардиометаболикалық концепция тұрғысынан инсулинорезистенттік пен май ұлпасы маңызды.

Жұмыстың мақсаты. L-аргинин аспаратты пайдалану аясында эндотелиальды дисфункцияны түзету жағдайында ревматоидті артритпен бірге артерия гипертензиясы кезіндегі инсулинорезистенттік, адипонектин деңгейі мен динамикасын бағалау болды.

Материал және әдістері. Ревматоидті артритпен бірге артерия гипертензиясымен науқас 45–65 жас аралығындағы (орташа жасы – 54 [51;60]) 42 науқас (әйелдер – 38, ерлер – 4) тексерілді. А салыстыру тобын артерия гипертензиясыз ревматоидті артритпен науқас 20 емделуші құрады, Б салыстыру тобын – ревматоидті артритпен сүйемелденбейтін артерия гипертензиясымен науқас 20 емделуші құрады. Эндотелиальды дисфункция белгіленген, негізгі топтың 29 тексерілген науқасы екі қосымша топқа бөлінді. Бірінші қосымша топты 14 науқас құрады, оларға кешенді еммен бірге L-аргинин аспаратты тағайындалған («Тивортин®» Юрия-Фарм дәрі-дәрмегі), екінші топты – 15 емделуші құрады, олар тек стандартты ем қабылдады. Емдеуді бастағанға дейін топтар барлық зерттелген көрсеткіштер (барлық салыстыру кезінде $p > 0,05$) бойынша және жүргізілетін негізгі ем сипаты бойынша салыстырмалы болды. 4 аптадан кейін адипонектин, инсулин, инсулинорезистенттіктің емханалық тиімділігі мен динамикасын бағалау жүргізілді.

Международный профессиональный журнал

ISSN-1728-452X

Издается с 2000 года

Информационный орган Академии клинической и фундаментальной медицины

Почетный редактор СЕЙСЕНБАЕВ А.

Honourable editor SEISENBAYEV A.

Главный редактор СЕЙСЕНБАЕВА Н.

Chief editor SEISENBAYEVA N.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Аканов А. (Алматы)	Муминов Т. (Алматы)
Алчинбаев М. (Алматы)	Ногаева М. (Алматы)
Атшабар Б. (Алматы)	Нуренберг П. (Кельн)
Ботабекова Т. (Алматы)	Омарова М. (Алматы)
Гаспарян А. (Лондон)	Ормантаев К. (Алматы)
Денг В. (Новый Орлеан)	Сейбел М. (Сидней)
Ейсман Д. (Сидней)	Спектор Т. (Лондон)
Кеннет А. (Астана)	Тупицин Н. (Москва)
Кубота Т. (Токио)	Хамзина Н. (Астана)
Лифшиц Г. (Тель-Авив)	Шарманов Т. (Алматы)

EDITORIAL BOARD

Akanov A. (Almaty)	Muminov T. (Almaty)
Alchinbaev M. (Almaty)	Nogaeva M. (Almaty)
Atchabar B. (Almaty)	Nurenberg P. (Koln)
Botabekova T. (Almaty)	Omarova M. (Almaty)
Gasparyan A. (London)	Ormantaev K. (Almaty)
Deng W. (New Orleans)	Seibel M. (Sydney)
Eisman J. (Sydney)	Spector T. (London)
Kenneth A. (Astana)	Tupicin N. (Moscow)
Kubota T. (Tokyo)	Hamzina N. (Astana)
Lifshits G. (Tel-Aviv)	Sharmanov T. (Almaty)

V КОНГРЕСС С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ «Ранние сроки беременности: от прегравидарной подготовки к здоровой гестации. Проблемы ВРТ», 21–23 мая 2015 года, Москва, РУДН



ПОД ЭГИДОЙ: Министерства образования и науки РФ; Инновационной образовательной программы; Российского университета дружбы народов; Приоритетного национального проекта «Образование»

ОРГАНИЗАТОРЫ: Российский университет дружбы народов, кафедра акушерства и гинекологии с курсом перинатологии РУДН; кафедра акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины факультета повышения квалификации медицинских работников (ФПК МР) РУДН и др.

НАУЧНАЯ ПРОГРАММА КОНГРЕССА:

ОБЩИЕ ПРОБЛЕМЫ РАННИХ СРОКОВ ГЕСТАЦИИ: • Ранние сроки беременности в XXI веке: этап накопления знаний продолжается. • Здоровье российских женщин: физиологическая беременность и нормальные роды как «исчезающие явления» и др.

ПРЕГРАВИДАРНАЯ ПОДГОТОВКА: • Прегравидарная подготовка: почему нет стандартов и возможны ли они? • Медико-генетическое консультирование как этап планирования беременности. Кому и с какой целью оно показано? и др.

НЕВЫНАШИВАНИЕ И НЕДОНАШИВАНИЕ: ОБЩНОСТЬ ПРИЧИН И СЛЕДСТВИЙ: • Новые данные по физиологии репродукции и «чёрный ящик» потерь беременности: в норме до 2 нед. доживают только 40% эмбрионов и др.

ПРЕНАТАЛЬНЫЙ СКРИНИНГ: • Врождённые пороки развития: эпидемия XXI века. Что происходит? Анализ ситуации. Почему в России с начала века частота ВПР выросла на 75%? и др.

ЭКСТРАГЕНИТАЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ: • Соматическая отягощённость как популяционная «норма». Структура экстрагениальной заболеваемости подростков и женщин репродуктивного возраста и др.

ИНФЕКТЫ И РАННИЕ СРОКИ БЕРЕМЕННОСТИ: • Борьба с вагинальными и тазовыми инфекциями при прегравидарной подготовке и в ранние сроки беременности. От гипердиагностики к программе рациональных действий и др.

ОСЛОЖНЁННОЕ ТЕЧЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ: • ФПН и задержка роста плода: возможно ли их прогнозировать и предупреждать в ранние сроки беременности? и др.

СРЫВЫ РЕПРОДУКТИВНОГО ПЛАНИРОВАНИЯ: ОТ ПРИЧИН К РЕШЕНИЯМ: • Аборт в структуре материнской смертности: приметы времени и возможности влияния и др.

Журнал входит в Перечень изданий, рекомендованных Комитетом по надзору и аттестации в сфере образования и науки Министерства образования и науки РК, для публикации основных результатов научных исследований.

Опубликованные материалы не всегда отражают точку зрения редакции.

Ответственность за достоверность фактов и сведений в публикациях несут авторы.

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ Назгуль Шарпен
ВЕДУЩИЙ МЕНЕДЖЕР Сахиба Аскар
АРТ-ДИРЕКТОР Александра Пак
КОРРЕКТОР Татьяна Панфилова

№2 (152), февраль, 2015 г.

Подписной индекс 75702.

СОБСТВЕННИК:

ТОО «Издательство «Здравоохранение Казахстана»

Журнал поставлен на учет в Министерстве культуры и информации Республики Казахстан.

Свидетельство о постановке на учет №9847-ж от 20.01.2009 г.

Периодичность: ежемесячно. Тираж 5000 экз.

Перепечатка статей, опубликованных в журнале «Медицина», и использование их в любой форме, включая электронные СМИ, без согласия редакции запрещены.

АДРЕС И РЕКВИЗИТЫ ЖУРНАЛА:

050009, Алматы, пр. Абая, 155, оф. 4.

Тел./факс: 266-37-26, 394-30-14, 266-29-41

E-mail: mcn@medzdrav.kz

ИИК KZ538560000000010776,

ОАО «Банк ЦентрКредит», код 719,

БИК KСJBKZKX, РНН 600900017696, БИН 060440013521

Подписано в печать 27.02.2015 г. Заказ №689.

Журнал отпечатан в типографии ТОО «Print House Gerona», г. Алматы, 050040, ул. Сатпаева 30А/3, уг. Набережная Хамита Ергалиева, офис 124. Тел.: 250-47-40, 398-94-59, 398-94-60, 398-94-61, 398-94-62

